

# Hemocompatibility during extracorporeal circulation for cardiopulmonary bypass

Citation for published version (APA):

Weerwind, P. W. (2003). *Hemocompatibility during extracorporeal circulation for cardiopulmonary bypass*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20030924pw>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2003

**DOI:**

[10.26481/dis.20030924pw](https://doi.org/10.26481/dis.20030924pw)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## CHAPTER 8

### Summary

CPB is a method of whole body perfusion in which the function of the heart and lungs is replaced with an extracorporeal circuit consisting of different vital artificial components: an artificial lung, several reservoirs and filters, and tubing. The use of an extracorporeal circuit provides a controlled environment for surgery of the heart and great vessels. Although nowadays CPB can be considered a safe procedure, the systemic inflammatory response and bleeding complications can still be considered as drawbacks of the use of CPB. The deleterious effects have been attributed to both material-dependent and -independent aspects of CPB. Thus, the pathophysiology of CPB appeared to be complex and multifactorial. Therefore, investigation of the underlying mechanisms needed a multiparameter approach. In this thesis a series of studies were performed to obtain more insight in the hemocompatibility of the extracorporeal circuit, with the intention of characterizing the performance benefits of heparin-treated circuits.

The inhibiting effects of heparin-treated extracorporeal circuits on the activation of the kinin and coagulation system during CPB were investigated in adult patients undergoing elective myocardial revascularization (*Chapter 2*). The initiation of the blood coagulation process as well as the kinin system was hardly activated by the interaction of blood with the extracorporeal circuit. Furthermore, the use of a heparin-treated circuit did not impair thrombin generation, fibrinolysis, and procoagulant phospholipids activity of platelets during CPB. Accordingly, the postoperative blood loss, intensive care unit stay, and the duration of hospital stay were not altered using a heparin-treated system. Based on these results, an advantage of using heparin-treated extracorporeal circuits during routine CPB procedures could not be confirmed.

In contrast to this lack of thromboresistant characteristics of heparin-treated extracorporeal circuits, several investigators reported that heparin coating of the material surface reduced complement activation and might thus bear the potential to change leukocyte activation and subsequently the leukocyte-endothelium interaction. Therefore, we evaluated whether the use of heparin-treated extracorporeal circuits could reduce the leukocyte-mediated inflammatory response during CPB (*Chapter 3*). This study demonstrated that heparin coating of the extracorporeal circuit significantly reduced the systemic inflammatory reaction caused by CPB and could alter the leukocyte-endothelium interaction.

It is conceivable that the heparin-treated surface exerts its protective effect by modifying mediators of the inflammatory cascade rather than from a direct interaction of heparin coating and coagulation or fibrinolysis.

Our knowledge of the protective effect of heparin-treated extracorporeal circuits on the systemic inflammatory cascade activation, and the activation patterns from the thrombin generation/inhibition, and fibrinolysis data as discussed in chapters 2 and 3, led us to study the intrinsic thrombogenicity of the extracorporeal circuit in more detail. We noted that to achieve clinical benefit from heparin-treated extracorporeal bypass circuits, several changes might be required in the way CPB is performed. For this, we conducted a study in an animal model with the intent to elucidate the intrinsic thrombogenicity of the extracorporeal circuits and the benefit of heparin-treated circuits in an extracorporeal life support system without full systemic heparinization and with minimal interference of the so-called biomaterial-*independent* stimuli (*Chapter 4*). The results from this *ex vivo* study clearly showed that surface heparin bonding has a thrombo-resistant effect, and therefore can reduce the need for systemic heparinization in a heparin-treated extracorporeal life support system. Moreover, measurement of fibrinopeptide A levels showed to be a valuable test of the clotting activity in an extracorporeal system.

Since CPB is still associated with an induced hemostatic defect, in which platelet dysfunction seems to play a central role, a clinical study was designed to elucidate whether the potential procoagulant activity of platelets, detected as annexin V binding, was altered during coronary bypass surgery using untreated and heparin-treated extracorporeal circuits (*Chapter 5*). The observations from this study were compatible with the notion that during CPB, irrespective of the heparin coating, platelets become modestly activated and are then rapidly removed from the circulation.

In addition, to the material-associated blood activation, also material-*independent* blood activation occurs during CPB. Recent studies have indicated that the contribution of the material-*independent* pathway of blood activation –the surgical wound itself– may be of much greater importance than previously thought. Ineffective local heparinization and retransfusion of highly procoagulant cell-derived microparticles were implicated as the main source of this material-*independent* activation in patients during CPB. In order to elucidate the impact of retransfused suctioned blood from the thoracic cavities on systemic TF-driven thrombin generation, a clinical study was conducted with separation of the shed blood (*Chapter 6*). The data from this study showed that blood aspirated from the thoracic cavities during CPB is highly thrombogenic. Retransfusion of this blood may, therefore, promote further systemic thrombin generation during CPB, which explains in part the increased bleeding tendency in the first postoperative period after cardiac surgery with the use of CPB.

On reviewing our results related to blood activation during CPB, it is concluded that the complete surgical procedure has to be taken into account. Blood activation appears to have multiple causes, which is manifest by a systemic inflammatory response and bleeding complications. In routine cardiac surgical procedures, these disorders are mostly very transient and can hardly be correlated to morbidity or to the duration of the hospitalization. However, nowadays we are facing a shift in patient's population from more routine elective surgery to surgery on elderly (over 80 years) or very young patients, on patients with preexisting organ failure, re-operations and emergencies. Therefore, our knowledge of the responses of blood to different biomaterials has to be extended to make sure that hemocompatible materials are applied. The greatest benefit that is to be expected from surfaces in addition to being hemocompatible is active elimination of activation products from other origins, such as the wound area. Thus, further research is needed to improve the postoperative recovery of patients undergoing cardiac surgery with the use of CPB.



## CHAPTER 9

### Samenvatting

Cardiopulmonale bypass (CPB) is een kunstmatige methode voor de vervanging van de totale bloedcirculatie en perfusie van organen, waarbij de hart- en longfunctie tijdelijk vervangen worden door een circulatiesysteem buiten het lichaam om, ook wel extracorporale circulatie genoemd. Een dergelijk circulatiesysteem bestaat uit verschillende vitale componenten: een kunstlong, enkele reservoirs en filters, en een kunststof slangencircuit. Het gebruik van extracorporale circulatie zorgt voor een gecontroleerde omgeving voor het uitvoeren van chirurgie van het hart en/of de grote bloedvaten. Hoewel het gebruik van CPB tegenwoordig als een veilige procedure beschouwd kan worden, kunnen systemische ontstekingsreacties en bloedingscomplicaties nog steeds als belangrijke nadelen worden gezien. Deze nadelige effecten worden zowel toegeschreven aan interacties van het bloed met het materiaal van het extracorporaal systeem, als aan algemene materiaal onafhankelijke aspecten. De pathofysiologie van CPB lijkt dus complex en van vele factoren afhankelijk te zijn. Derhalve was voor het onderzoek naar onderliggende mechanismen een multiparameter benadering nodig. Dit proefschrift beschrijft een reeks onderzoeken die zijn uitgevoerd om meer inzicht in de hemocompatibiliteit van het extracorporale systeem te verkrijgen, met als doel het karakteriseren van de voordelen van het gebruik van heparine gecoate extracorporale circuits.

De remmende effecten van heparine voorbehandelde extracorporale circuits op de activering van het kininesysteem en van het stollingssysteem tijdens CPB zijn onderzocht bij volwassen patiënten, welke een electieve coronaire bypass operatie ondergingen (*hoofdstuk 2*). Zowel de initiatie van het bloedstollingsproces als de initiatie van het kininesysteem werden nauwelijks beïnvloed door de interactie van bloed met het extracorporale circuit. Bovendien werd de trombine generatie, de fibrinolyse en de procoagulante fosfolipiden activiteit van de bloedplaatjes tijdens CPB niet verminderd bij het gebruik van een heparine gecoat extracorporaal circuit. In overeenstemming hiermee was er bij het gebruik van een heparine gecoat circuit ook geen verandering in het postoperatieve bloedverlies, het verblijf op de afdeling 'intensive-care' en de duur van de gehele ziekenhuisopname. Gebaseerd op deze resultaten kon een voordeel van het gebruik van heparine

gecoate extracorporale circuits tijdens routine CPB procedures niet worden bevestigd.

In tegenstelling tot dit gebrek aan tromboresistente eigenschappen van de heparine gecoate extracorporale circuits, hebben verschillende onderzoekers gerapporteerd dat deze oppervlakte modificatie van het extracorporale circuit met behulp van heparine complement activatie verminderde. Dit zou dus de mogelijkheid kunnen bieden om de activering van witte bloedlichaampjes te verminderen en daardoor tevens de interactie tussen witte bloedlichaampjes en het endotheel te beïnvloeden. We hebben daarom geëvalueerd of het gebruik van een heparine voorbehandeld extracorporaal circuit de door witte bloedlichaampjes geïnduceerde ontstekingsreacties tijdens het gebruik van CPB kan verminderen (*hoofdstuk 3*). Dit onderzoek heeft aangetoond, dat heparine voorbehandeling van het extracorporale circuit de systemische ontstekingsreacties die door CPB worden veroorzaakt, aanzienlijk reduceert en de interactie tussen witte bloedlichaampjes en het endotheel zou kunnen verminderen. Het is denkbaar dat dit beschermende effect van een heparine gecoat oppervlak niet zozeer veroorzaakt wordt door rechtstreekse interactie van de heparinelaag met de stolling of het fibrinolytisch systeem, maar meer doordat deze laag de mediators van de opeenvolgende ontstekingsreacties vermindert.

Onze kennis van de invloed van heparine gecoate extracorporale circuits op systemische ontstekingsreacties en activeringspatronen van trombine generatie c.q. remming en het fibrinolytisch systeem zoals besproken in hoofdstuk 2 en 3, gaven aanleiding om de intrinsieke trombogeniciteit van het extracorporale circuit gedetailleerder te bestuderen. We bemerkten dat voor het bereiken van een klinisch voordeel van heparine voorbehandelde extracorporale systemen verschillende aanpassingen nodig zijn van de wijze waarop CPB wordt uitgevoerd. Hier toe hebben we een dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd met het doel meer licht te werpen op de intrinsieke trombogeniciteit van extracorporale circuits. Tevens is het voordeel van heparine voorbehandelde circuits in een extracorporaal levensondersteunend systeem zonder volledige systemische heparinisatie en met minimale interferentie van de zogenaamde materiaal *onafhankelijke* stimuli onderzocht (*hoofdstuk 4*). De resultaten van deze dierexperimentele studie toonden aan dat oppervlaktemodificatie met heparine, een tromboresistent effect heeft en derhalve het gebruik van systemische heparine in een heparine gecoat extracorporaal systeem kan verminderen. Bovendien bleek de bepaling van fibrinopeptide A een waardevolle test om de stollingsactiviteit in een extracorporaal systeem in kaart te kunnen brengen.

Aangezien CPB nog steeds met een geïnduceerd hemostatisch defect geassocieerd wordt, waarbij dysfunctie van bloedplaatjes een belangrijke rol lijkt te spelen, werd een klinische studie opgezet om te onderzoeken of de potentiële procoagulante activiteit van bloedplaatjes, gedetecteerd als annexine V-binding, veranderde tijdens electieve coronaire bypass operaties. Hierbij werd de annexine V-binding zowel in een onbehandeld als in een heparine voorbehandeld extracorporaal systeem onderzocht (*hoofdstuk 5*). De waarnemingen uit dit onderzoek stemden overeen met het idee dat tijdens CPB, los van het al dan niet aanwezig zijn van een heparine oppervlaktemodificatie, bloedplaatjes gedeeltelijk geactiveerd worden om vervolgens snel aan de bloedcirculatie onttrokken te worden. Naast materiaal afhankelijke bloedactivatie, treedt er tijdens CPB ook materiaal *onafhankelijke* activatie op. Recente onderzoeken hebben aangetoond dat een bijdrage aan de bloedactivatie gevormd wordt door factoren *onafhankelijk* van het materiaal van het extracorporale circuit, waaronder de operatiewond zelf, van veel grotere betekenis kan zijn dan tot nu toe werd aangenomen. Onvolledige lokale heparinisatie en retransfusie van procoagulante bloedceldeeltjes werden gezien als belangrijke bronnen van deze materiaal *onafhankelijke* activatie bij patiënten tijdens CPB. Om meer inzicht te krijgen in de gevolgen van retransfusie van bloed welke uit de borstholten was opgezogen, werd een klinische studie uitgevoerd met scheiding van dit bloed door het aanvankelijk niet met het overige bloed van de patiënt te vermengen. Hierbij werd de invloed op systemische trombine generatie, gestimuleerd door weefsel factor, onderzocht (*hoofdstuk 6*). In deze studie werd bewezen dat het bloed uit pericard- en pleuraholte zeer trombotisch is en retransfusie van dit bloed daardoor kan leiden tot verdere trombine generatie tijdens het gebruik van CPB. Dit zou dan deels de verhoogde bloedsneiging in de eerste uren na hartchirurgie met gebruikmaking van CPB kunnen verklaren.

Onze resultaten met betrekking tot studies in relatie tot bloedactivatie tijdens CPB in beschouwing nemend, concluderen we dat rekening gehouden dient te worden met diverse factoren die naast het gebruik van CPB een gevolg zijn van de chirurgie op zich. Bloedactivatie tijdens het gebruik van CPB blijkt meerdere oorzaken te hebben, hetgeen zich manifesteert in systemische ontstekingsreacties en bloeding complicaties. Bij routine hartoperaties zijn deze complicaties veelal van tijdelijke aard en leiden in de regel niet tot langdurige ziekenhuisopname of blijvende gezondheidsklachten. Echter, tegenwoordig ontstaat als gevolg van een verschuiving in de patiëntenpopulatie ook een verschuiving van routine operaties naar operaties op ouderen (ouder dan 80 jaar), operaties op zeer jonge patiënten, operaties op patiënten met reeds slecht functionerende organen, re-operaties en



spoedgevallen. Om deze reden dient onze kennis van de reacties van bloed op verschillende biomaterialen te worden uitgebreid, zodat hemocompatibele materialen kunnen worden toegepast. Een betere hemocompatibiliteit van het materiaal dat in aanraking komt met bloed is dus belangrijk, maar de voordelen van oppervlakte modificatie van deze materialen zouden nog meer voordeel op kunnen leveren, wanneer een actieve eliminatie van activatoren van andere oorsprong, zoals het operatiewondgebied, mogelijk is. Derhalve is verder onderzoek nodig naar de verbetering van de hemocompatibiliteit van het extracorporale circuit en de invloed van andere factoren, met als doel een sneller en ongecompliceerd postoperatief herstel van patiënten die een hartoperatie hebben ondergaan mogelijk te maken.